

- [40] K. J. PALMER & D. H. TEMPLETON, Acta crystallogr. B 24, 1048 (1968); J. A. ESTLIN & I. L. KARLE, Abstr. Amer. cryst. Assoc. Winter Meeting, Atlanta, Georgia, p. 47 (1967).
- [41] J. D. DUNITZ & P. STRICKLER, in: «Structural Chemistry and Molecular Biology: A Volume dedicated to Linus Pauling by his Students, Colleagues, and Friends», p. 595, W.H. Freeman & Co., San Francisco & London 1968.
- [42] J. D. DUNITZ & P. STRICKLER, Helv. 49, 2505 (1966).
- [43] M. BAILEY & C. J. BROWN, Acta crystallogr. 22, 387 (1967).
- [44] W. R. BUSING & H. A. LEVY, Acta crystallogr. 17, 142 (1964); Y. C. LEUNG & R. E. MARSH, ibid. 17, 17 (1958).
- [45] P. GANIS, Privatmitteilung; G. AVITABILE, P. GANIS & E. MARTUSCELLI, Acta crystallogr., im Druck.
- [46] M. A. HIGGS & R. L. SASS, Acta crystallogr. 16, 657 (1963); J. LEISEROWITZ & G. M. J. SCHMIDT, ibid. 18, 1058 (1965).

## 191. Die Konstitution der *Melodinus*-Alkaloide (+)-Meloscin, (+)-Epimeloscin und (+)-Scandin

1. Mitteilung über Alkaloide aus *Melodinus scandens* FORST.

von Karl Bernauer, G. Englert, W. Vetter und Ek. Weiss

Chemische Forschungsabteilung und Abteilung für Physik und physikalische Chemie der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basell

(14. VIII. 69)

*Summary.* For the alkaloids meloscine, epimeloscine and scandine, isolated from the Apocynacee *Melodinus scandens* FORST., the structures **1**, **10** and **11**, respectively, are deduced. Scandine is proved to possess the relative configuration as shown in **11r**. For meloscine and epimeloscine the relative configurations as depicted in **1r** and **10r** are discussed.

Wir konnten aus der neukaledonischen Apocynacee *Melodinus scandens* FORST.<sup>1)</sup> bisher zwölf Alkaloide isolieren<sup>2)</sup>, von denen mindestens vier zu einer neuen Klasse von Chinolin-Alkaloiden gehören, für die wir die Sammelbezeichnung Melochinoline vorschlagen. Nachstehend berichten wir über die Konstitutionsaufklärung von drei dieser Alkaloide, nämlich (+)-Meloscin (**1**), (+)-Epimeloscin (**10**) und (+)-Scandin (**11**). Alle drei Verbindungen kommen in den Blättern von *M. scandens* vor; **11** wurde auch aus den Früchten, **10** auch aus Holz mit Rinde gewonnen.

**1. Die Struktur des Meloscins (1).** – Meloscin (**1**), dessen Struktur wir schon in einer kurzen Mitteilung [1] veröffentlicht haben<sup>3)</sup>, ist eine farblose Verbindung vom Smp. 178–180°, deren Summenformel massenspektroskopisch zu  $C_{19}H_{20}N_2O$  ermittelt wurde. Das UV.-Spektrum (Äthanol) mit einem Maximum bei 253 nm ( $\log \epsilon = 4,04$ ), Schultern bei ca. 280 nm ( $\log \epsilon = 3,4$ ) und bei ca. 289 nm ( $\log \epsilon = 3,2$ ) und einem

<sup>1)</sup> Das Pflanzenmaterial verdanken wir Herrn Dr. H. U. STAUFFER†, Zürich, Herrn Prof. Dr. G. OURISSON, Strassburg, und dem OFFICE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE OUTRE-MER, Paris. Die Identität der Pflanzen wurde dankenswerterweise von Herrn Prof. Dr. F. MARKGRAF, Zürich, überprüft.

<sup>2)</sup> Die Isolierung all dieser Alkaloide wird in einer späteren Mitteilung beschrieben werden.

<sup>3)</sup> Meloscin (**1**) ist mit der Verbindung II der Publikation [1] identisch. Der Smp. ist darin für II versehentlich mit 188–190° statt mit 178–180° angegeben. Inzwischen erhaltenreinst Präparate schmelzen bei 181–185°.

Minimum bei 229 nm ( $\log \epsilon = 3,83$ ) deutet auf das Vorliegen einer N-Acylanilin-Gruppierung hin. Damit in Einklang findet man im IR.-Spektrum (KBr) eine Bande bei  $1674\text{ cm}^{-1}$ , die einer Amidcarbonylgruppe zugeordnet werden kann. Berücksichtigt man noch eine N-H-Bande bei  $3196\text{ cm}^{-1}$  und eine für vier benachbarte aromatische Protonen charakteristische CH-Wagging-Bande bei  $758\text{ cm}^{-1}$ , so kommt man zur Partialstruktur I.

Beim Erwärmen mit  $\text{CH}_3\text{OD}$  in Gegenwart von Natriummethylat wird ein C-ständiges Proton des Meloscins (**1**) durch ein Deuteron ersetzt. Da das Lactamcarbonyl die einzige aktivierende Gruppe in **1** ist, kann die Teilformel I zu II erweitert werden; das Produkt der Austauschreaktion ist 3-[D]-Meloscin.

Das zweite N-Atom ( $\text{N}_b$ -Atom) des Meloscins (**1**) ist tertiar, denn das Alkaloid geht bei der Einwirkung von Methyljodid in ein Methojodid **5**,  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}^+\text{J}^-$ , über.

Hydrierung von **1** in Äthanollösung mit Palladium/Kohle-Katalysator führt in rascher Reaktion zu einer Tetrahydroverbindung **2**, die auch unter drastischeren Bedingungen, z. B. mit Platinkatalysator in Eisessig oder 0,1N Schwefelsäure resultiert. Meloscin (**1**) enthält demnach ausser drei aromatischen Doppelbindungen wahrscheinlich nur zwei olefinische Doppelbindungen und ausser dem aromatischen Ring dann vier weitere Ringe.

Kaliumpermanganatoxydation von Tetrahydromeloscin (**2**) in Aceton bei  $0^\circ$  liefert zwei neutrale, isomere Verbindungen **3** und **4** der Summenformel  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . **4**, das in ca. 68% Ausbeute gefasst wurde, zeigt eine Carbonylbande bei  $1681\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ), bzw.  $1690\text{ cm}^{-1}$  (KBr). **3**, das zu etwa 7% entsteht (Reinausbeute 3,9%), zeigt Carbonylbanden bei  $1650$  und  $1682\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) bzw.  $1650\text{ cm}^{-1}$  (breite Bande, KBr). **3** und **4** sind Dilactame, die sich – wie weiter unten gezeigt wird – hinsichtlich der Stellung des bei der Permanganatoxydation eingeführten Lactam-O-atoms unterscheiden<sup>4)</sup>.

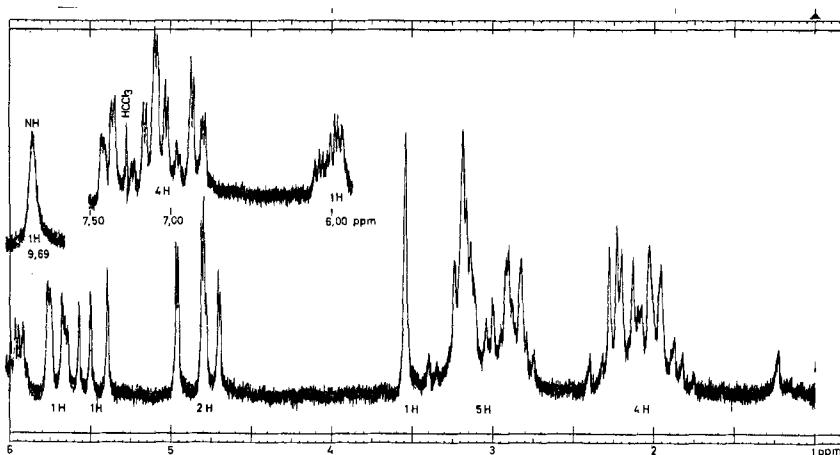


Fig. 1. 100-MHz-NMR.-Spektrum des Meloscins (**1**) ( $\text{CDCl}_3$ ).

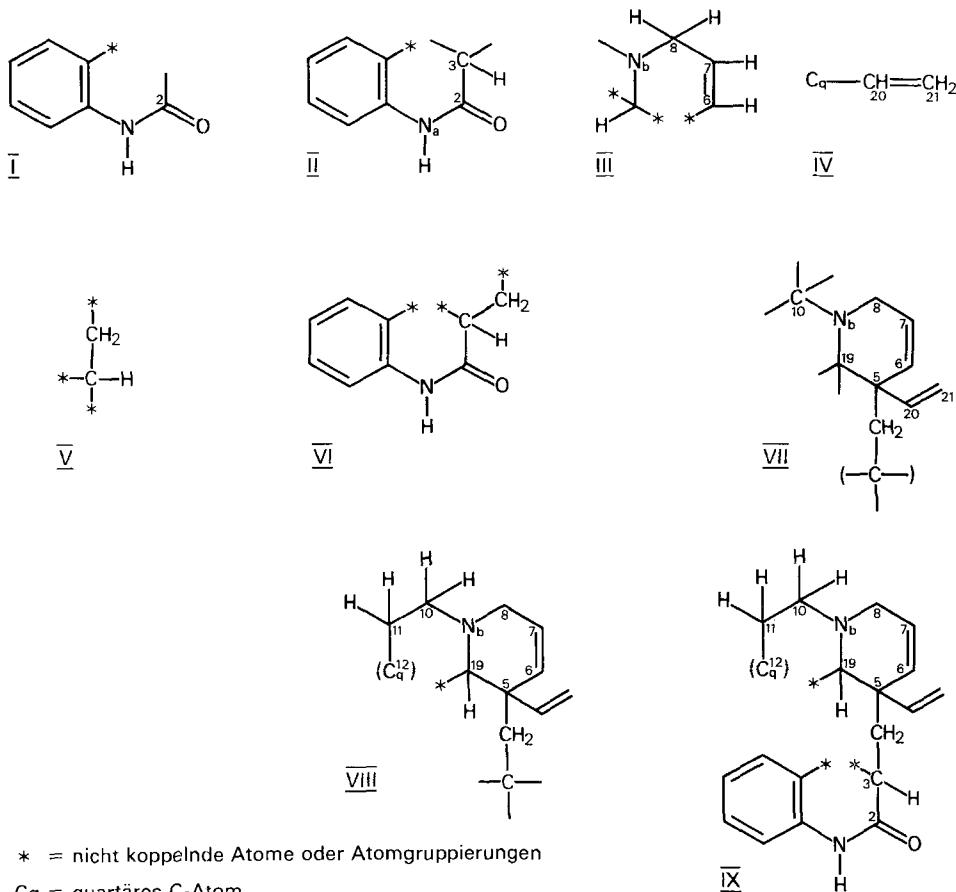
<sup>4)</sup> In der vorläufigen Mitteilung [1] war Verbindung **3** auf Grund einer Carbonylbande bei  $1727\text{ cm}^{-1}$  die Struktur eines 10-Oxo-tetrahydro-meloscins und **4** diejenige eines 8-Oxo-tetrahydro-meloscins zugeschrieben worden. Ein reineres Präparat von **3** zeigt jedoch diese Bande nicht. Die in der vorliegenden Arbeit diskutierten NMR.-Befunde an deuteriertem **3** und **4** führen zu der neuen – umgekehrten – Zuordnung.

Bei der katalytischen Hydrierung der Methoverbindung **5** in alkalischer Lösung entstehen drei EMDE-Basen: **6**,  $C_{20}H_{28}N_2O$ ; **7**, ebenfalls  $C_{20}H_{28}N_2O$ , und **8**,  $C_{20}H_{28}N_2O$ . Zusätzlich zur Dequartärisierung durch Ringöffnung sind in **6** und **7** je eine, in **8** zwei Doppelbindungen aushydriert.

Schliesslich ist noch zu erwähnen, dass die Reduktion von Meloscin (**1**) mit Lithiumaluminiumhydrid zu einer Desoxoverbindung **9**,  $C_{19}H_{22}N_2$ , führt, die – wie zu erwarten – das UV.-Spektrum eines N-substituierten Anilins zeigt und mit Cer(IV)-sulfat-Reagens auf der Dünnsschichtplatte eine orange Farbreaktion gibt.

Die bis jetzt erwähnten Befunde und NMR.- und massenspektroskopische Studien mit den Verbindungen **1** bis **9** (zum Teil in deuterierter Form) erlauben die Ableitung der in Formelschema 2 angegebenen Strukturen.

Formelschema 1<sup>5)</sup>



<sup>5)</sup> Die verwendete Bezeichnung entspricht derjenigen der Alkaloide vom Aspidospermin-Typus (vgl. [2]).

Das 100-MHz-NMR.-Spektrum<sup>6)</sup> von Meloscin (**1**) selbst (Fig. 1) gibt einige wichtige Aufschlüsse. Die Aufspaltung der zwischen 6,7 und 7,4 ppm auftretenden Signale der aromatischen Protonen (4 H) bestätigt die Existenz eines *ortho*-disubstituierten Benzolringes. Für das Proton am N<sub>a</sub>-Atom wird eine (etwas konzentrationsabhängige) chemische Verschiebung von 9,7 ppm gefunden; setzt man D<sub>2</sub>O zur Messlösung zu, so verschwindet diese Bande. Damit ist die Partialstruktur I sichergestellt. – Um 5,75 und 6,05 ppm findet man im NMR.-Spektrum des Meloscins (**1**) Signale von zwei olefinischen Protonen. Dabei handelt es sich um den *AB*-Teil eines *ABXY*-Systems, verursacht durch eine Gruppierung  $-\text{CH}_A=\text{CH}_B-\text{CH}_X\text{H}_Y-$ . Spinentkopplungsversuche beweisen, dass der *XY*-Teil des Spektrums bei etwa 3,2 ppm liegt. Strahlt man bei

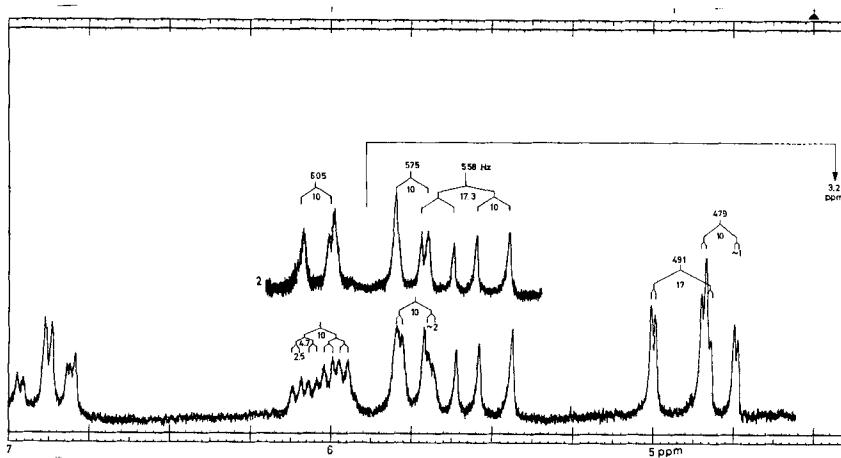


Fig. 2. 100-MHz-Doppelresonanzexperiment an Meloscin (**1**) (CDCl<sub>3</sub>).

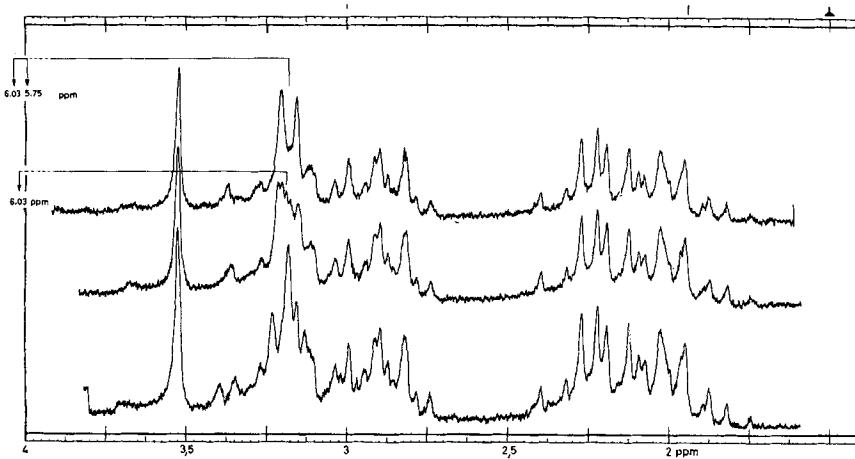


Fig. 3. 100-MHz-Doppel- und Tripelresonanzexperimente an Meloscin (**1**) (CDCl<sub>3</sub>).

<sup>6)</sup> NMR.-Spektren, wenn nichts anderes vermerkt, in CDCl<sub>3</sub>-Lösung mit Tetramethylsilan als internem Standard (0 ppm).

der entsprechenden Frequenz ein, so werden die Multiplette der A- und der B-Protonen in ein Quartett umgewandelt (Fig. 2). Das  $H_A$ -Proton bei 5,75 ppm koppelt also nur mit  $H_B$  (6,05 ppm) und allylisch mit  $H_X$  und  $H_Y$ . Die Kopplungskonstante  $J_{AB}$   $\sim 10$  Hz schliesst aus, dass die Doppelbindung in einem fünfgliedrigen Ring liegt. Ein Tripelresonanzexperiment mit Einstrahlung der ungefähren  $H_A$ - und  $H_B$ -Frequenzen führt zu signifikanter Vereinfachung des NMR.-Spektrums im Bereich von 3,1–3,3

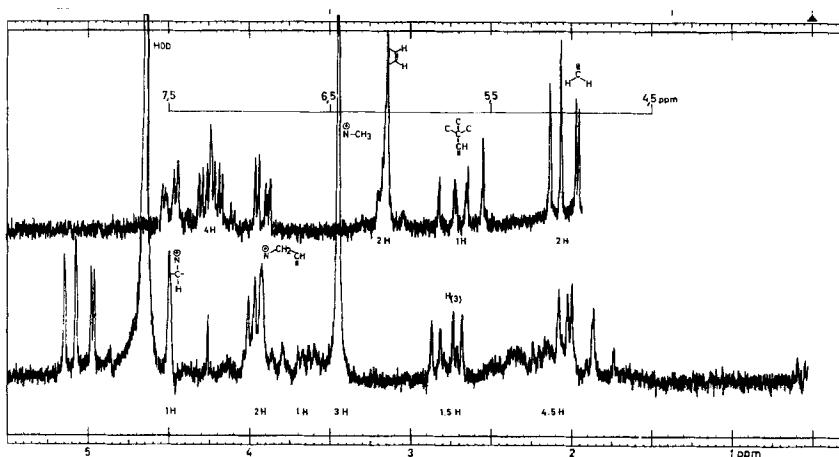


Fig. 4. 100-MHz-Spektrum von Meloscin- $N_b$ -methochlorid (5) ( $D_2O$ )<sup>7</sup>.

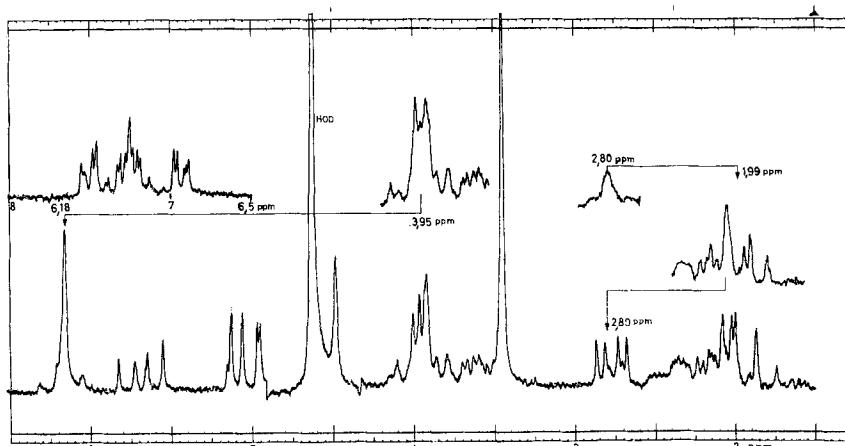


Fig. 5. 100-MHz-Doppelresonanzexperimente an Meloscin- $N_b$ -methochlorid (5) ( $D_2O$ )<sup>7</sup>.

ppm (Fig. 3). Im 100-MHz-NMR.-Spektrum der Methoverbindung 5<sup>7</sup>) (Fig. 4) fallen die Signale der olefinischen Protonen der Allylgruppierung zu einer bei ca. 6,15 ppm gelegenen singulettähnlichen Bande zusammen. Strahlt man diese Frequenz ein, so

<sup>7)</sup> In  $D_2O$ -Lösung mit Tetramethylsilan als externem Standard (= – 0,5 ppm); damit entsprechen die  $\delta$ -Werte angenähert denjenigen, die mit DSS (Natrium-2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat) als internem Standard erhalten werden.

vereinfacht sich ein bei 3,9 ppm gelegenes Multiplett (Fig. 5). Hier müssen also die Signale der XY-Protonen liegen, d.h. die quartäre Verbindung **5** zeigt diese bei wesentlich niedrigerem Feld als das tertiäre Meloscin (**1**). Daraus ist zu schliessen, dass die  $\text{CH}_X\text{H}_Y$ -Gruppe am  $\text{N}_b$ -Atom haftet. – Eine analoge Verschiebung wird für das scharfe Signal eines Einzelprotons gefunden: **1** zeigt dieses bei 3,53 ppm, **5** hingegen bei ca. 4,5 ppm. – Das  $\text{N}_b$ -Atom muss demnach einer Partialstruktur III angehören. – Aus dem NMR.-Spektrum von Meloscin (**1**) ist noch zu ersehen, dass das Alkaloid eine an einem quartären C-Atom haftende Vinylgruppe besitzt (Partialstruktur IV). Der AB-Teil des beobachteten ABC-Spektrums der Protonen an C-20 und C-21 ist bei ca. 4,8 ppm gelegen, der C-Teil bei ca. 5,5 ppm. – Offensichtlich sind es die Doppelbin-

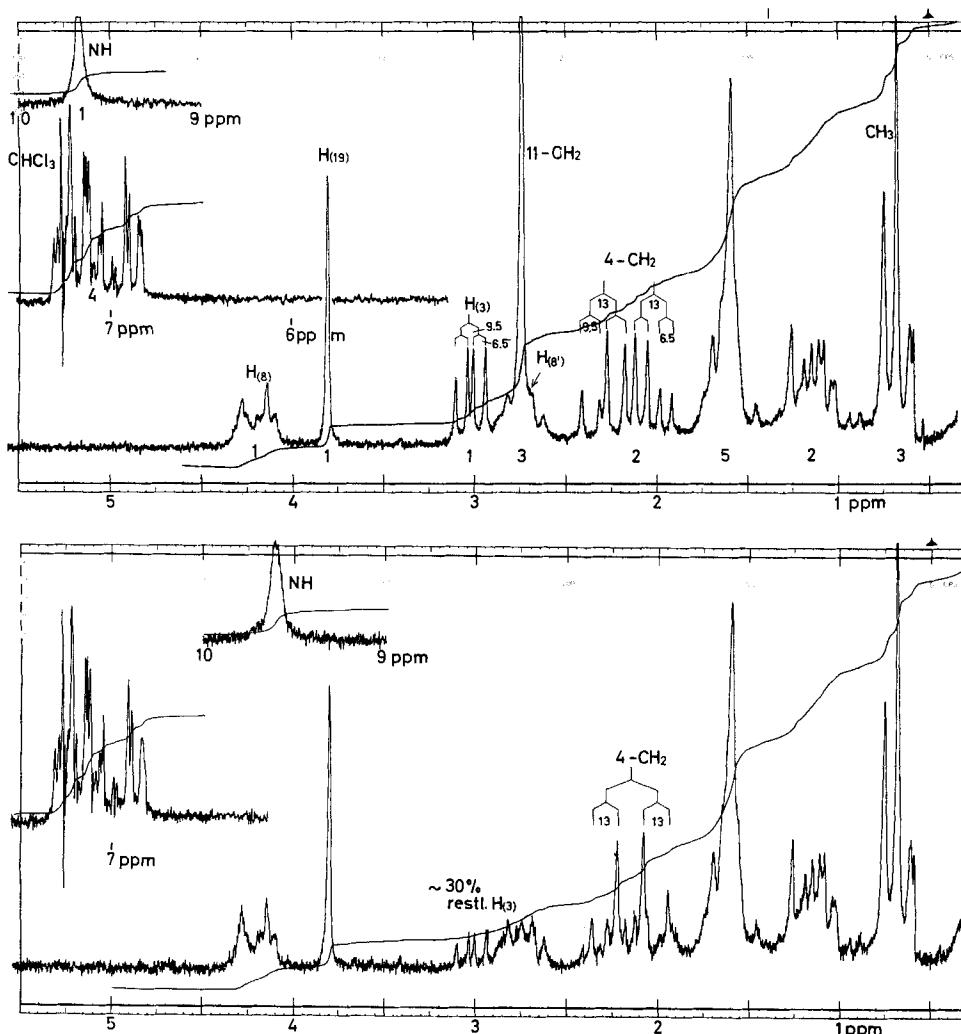
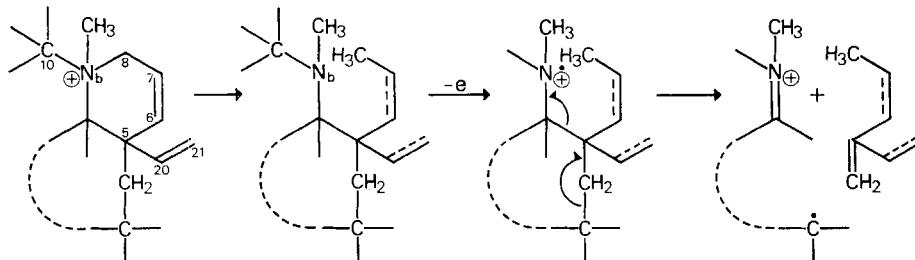


Fig. 6. 100-MHz-NMR.-Spektrum von 10-Oxo-tetrahydro-meloscin (**4**) (oben) und seinem Trideuteroderivat (unten) ( $\text{CDCl}_3$ ).

dungen der Strukturelemente III und IV, die bei der Hydrierung von **1** zu Tetrahydromeloscin (**2**) in Reaktion treten. – Die Signale der Protonen an den C-Atomen 6, 7, 8, 19, 20 und 21 sind auch im NMR.-Spektrum der Desoxoverbindung **9** klar zu erkennen. – Im NMR.-Spektrum der Methoverbindung **5** ist bei 2,77 ppm noch das *X*-Signal eines *ABX*-Systems sichtbar. Doppelresonanz zeigt, dass der *AB*-Teil in einem Signalkomplex bei etwa 2,0 ppm liegt. Besonders gut erkennbar ist das erwähnte *ABX*-System im Spektrum der Verbindung **4** (Fig. 6). Der *X*-Teil, ein scharfes Quartett, findet sich bei 3,02 ppm. Strahlt man diese Frequenz ein, so wird der bei 2,15 ppm zentrierte *AB*-Teil zu einem klaren Quartett mit  $J_{AB} = 13 \pm 0,5$  Hz vereinfacht. Durch Methylierung von 3-[D]-Meloscin kann man 3-[D]-Meloscin-N<sub>b</sub>-methochlorid erhalten. Das NMR.-Spektrum dieser Verbindung zeigt klar, dass es das Einzelproton der Partialstruktur V ist, das ausgetauscht wurde. Die Teilformeln II und V können deshalb zu VI zusammengefasst werden. NMR.-Befunde an den deuterierten Dilactamen **3** und **4** bestätigen diese Ergebnisse (s.u.).

Das massenspektroskopische Studium der EMDE-Basen **6**, **7** und **8** zeigt, wie die Partialstrukturen III und IV zu vereinigen sind. Die isomeren Verbindungen **6** und **7** können sich nur dadurch unterscheiden, dass in der einen die 6,7-Doppelbindung, in der anderen die 20,21-Doppelbindung aushydriert ist. Beide Basen verlieren nämlich im Massenspektrometer Kohlenwasserstoffe der Formel C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>, wie sehr intensive Signale bei *m/e* 214 (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>) und metastabile Pike bei 147,7 beweisen. Die Base **8** liefert das gleiche Radikal-Ion und einen Kohlenwasserstoff C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>. Danach ist bei der EMDE-Hydrierung die Bindung zwischen N<sub>b</sub> und C-8 hydrogenolytisch gespalten worden, und die bei der massenspektroskopischen Fragmentierung entstehenden C<sub>7</sub>-Bruchstücke enthalten die C-Atome 6, 7, 8, 20 und 21. Von den beiden weiteren Kohlenstoffatomen, die in die C<sub>7</sub>-Kohlenwasserstoffe eingehen, muss das eine mit dem quartären C-Atom (C-5) der Gruppierung IV identisch sein; das andere muss zwei H-Atome tragen. EMDE-Abbau und massenspektroskopische Fragmentierung der Basen lassen sich dann wie folgt formulieren:

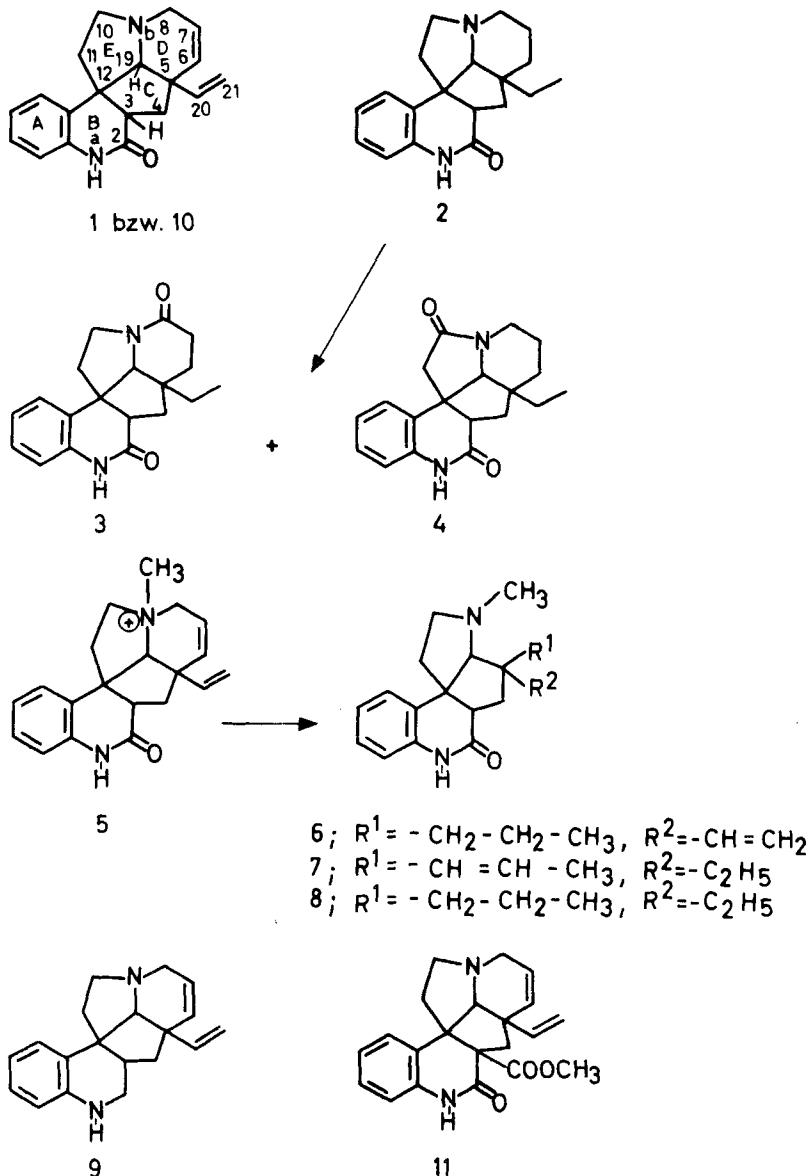


D. h. Meloscin (**1**) besitzt Partialstruktur VII.

Weitere Aufschlüsse über die Struktur des Meloscins (**1**) gibt die Untersuchung der Dilactame **3** und **4**. Beide Verbindungen tauschen beim Erwärmen mit CH<sub>3</sub>OD/CH<sub>3</sub>ONa drei C-ständige Protonen gegen Deuteronen aus; d. h. neben dem Proton an C-3 noch zwei weitere Protonen. Sowohl in **3** als auch in **4** ist also eine Gruppierung  $\text{--N}_b\text{--C}(\text{O})\text{--CH}_2\text{--}$  vorhanden. Vergleicht man die 100-MHz-NMR.-Spektren (CDCl<sub>3</sub>) von **4** und seinem Trideuteroderivat (Fig. 6), so erkennt man, dass die Methylenprotonen obiger Grup-

pierung ein singulettartiges Signal bei 2,74 ppm geben. Auch in Deuterobenzol und Trifluoressigsäure ist keine Aufspaltung festzustellen. Das Gleiche gilt für das 220-MHz-Spektrum<sup>8)</sup> in  $\text{CDCl}_3$ . Bei einem analogen Vergleich der Spektren ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ) von Dilactam **3** und seinem Trideuteroderivat hingegen kann man das Multiplett bei ca.

Formelschema 2



<sup>8)</sup> Herrn Prof. Dr. H.-J. CANTOW, Freiburg i. Br., sind wir für die Möglichkeit zur Benützung des VARIAN-220-MHz-Kernresonanzspektrometers zu grossem Dank verpflichtet.

2,23 ppm einem der beiden Methylenprotonen an C-7 zuordnen (Fig. 7), da es ebenso wie das Signal des Protons an C-3 im Spektrum der deuterierten Verbindung nicht mehr sichtbar ist. Aus der Multiplettstruktur folgt, dass H-C(7) mit 3 weiteren Protonen gekoppelt ist.

Damit ist für **4** die Gruppierung  $-N_b-C-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}_2}}-\text{CH}_2-$  ausgeschlossen und für **3** bewiesen. Für Meloscin (**1**) ist somit die Partialformel VIII sichergestellt.

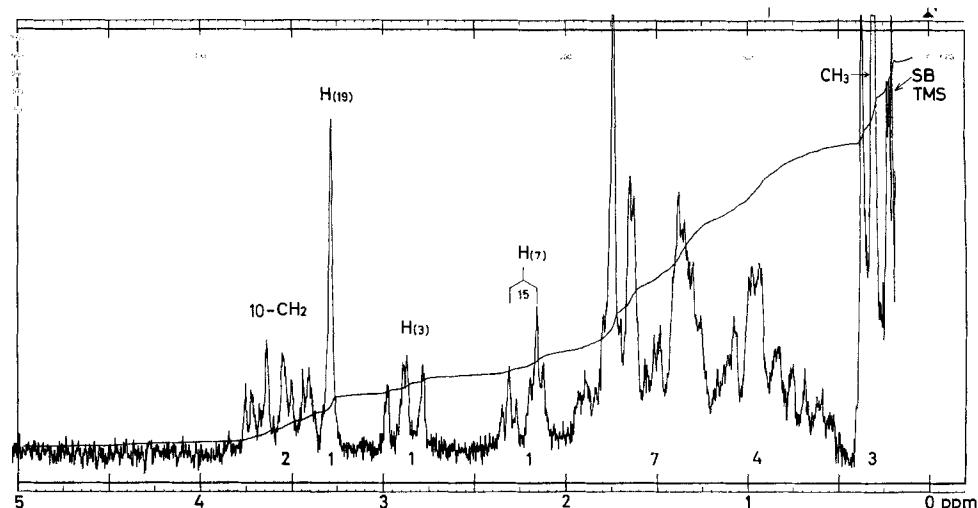


Fig. 7. Ausschnitt aus dem 100-MHz-NMR.-Spektrum von 8-Oxo-tetrahydro-meloscin (**3**) ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

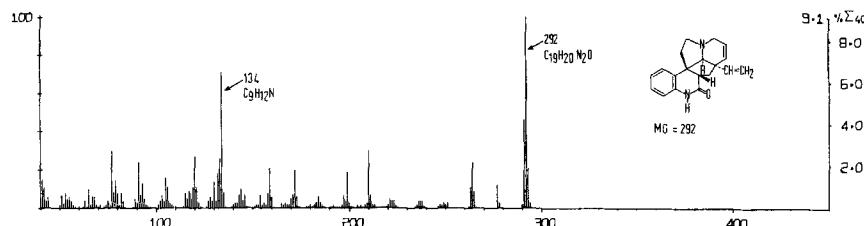


Fig. 8. Massenspektrum von Meloscin (**1**).  
(MS 9;  $250^\circ$ , 70 eV, direkte Probeneinführung).

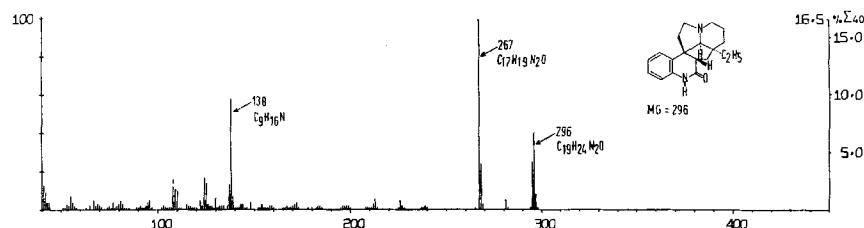
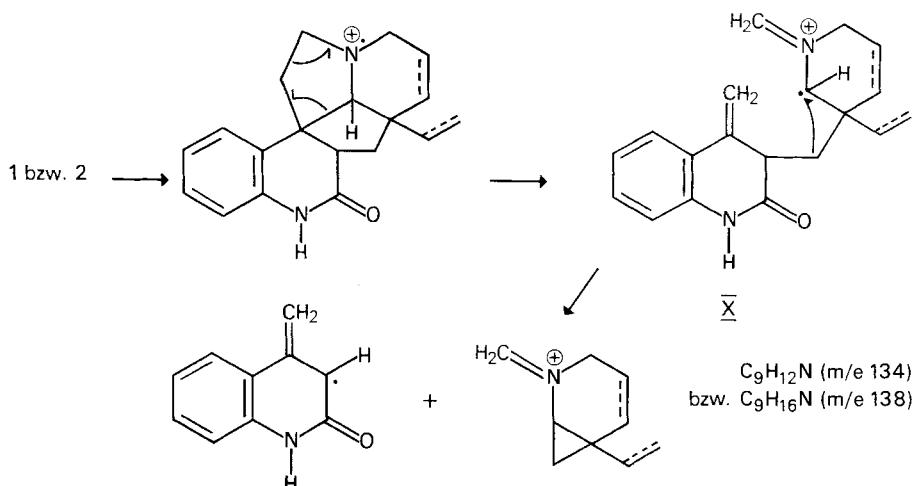


Fig. 9. Massenspektrum von Tetrahydromeloscin (**2**).  
(Bedingungen siehe Fig. 8).

Die Partialstrukturen I + VIII erfassen mit Ausnahme eines H-Atoms alle Atome des Meloscins und dürfen im Hinblick auf VI zunächst zu IX vereinigt und ergänzt werden. Da C-12 quartär sein muss, bleibt nur noch Struktur **1** (Formelschema 2) für Meloscin. Sie wird durch die massenspektroskopische Untersuchung des Alkaloids und seines Tetrahydroderivates **2** bestätigt.

Im Massenspektrum von Meloscin (**1**) (Fig. 8) findet man außer dem Molekularpik einen starken Pik bei  $m/e$  134. Setzt man mit Deuteriomethanol behandeltes Meloscin ein, so bleibt der Pik  $m/e$  134 unverändert. Die genaue Massenmessung ergibt  $C_9H_{12}N$  als Summenformel dieses Ions. Im Spektrum des Tetrahydroderivats **2** (Fig. 9) erscheint dieser Pik um 4 Masseneinheiten verschoben bei  $m/e$  138. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass das Fragment aus dem Molekelpunkt um N<sub>b</sub> und den C-Atomen 6, 7, 20 und 21 stammt. Struktur **1** und die entsprechende Struktur **2** für das Tetrahydroderivat erlauben eine zwanglose Erklärung für diese Fragmentierung:



Der letzte Schritt der Reaktion verläuft analog zum Zerfall von Phenyl-neopentyläther, wo die Abspaltung von Dimethylcyclopropan zum weitaus intensivsten Pik des Spektrums ( $m/e$  94, Phenol) führt [3]. Als Alternative zur Bildung eines Cyclopropanringes käme eine Alkylwanderung mit Bildung eines Olefins in Frage [3].

Der Pik bei  $m/e$  267 im Spektrum der Tetrahydroverbindung **2** entspricht dem Verlust von  $C_2H_5$  aus dem Molekelpunkt-Ion. Die Bildung dieses Ions ist durch Abspaltung der Äthylgruppe aus dem Zwischenprodukt **X** gut zu verstehen.

**2. Die Struktur des Epimeloscins (**10**)<sup>a)</sup>.** – Das amorphe Epimeloscin (**10**) ist, wie durch den Namen zum Ausdruck gebracht wird, epimer mit Meloscin (**1**). Sein Massenspektrum ähnelt sehr stark dem des Meloscins. Das Gleiche gilt für die IR.- und UV.-Spektren. Bei der Behandlung mit starken Basen, z. B. mit Kalium-*t*-butylat oder Natriummethylat, geht **10** in Meloscin (**1**) über. Nach dünnssichtchromato-

<sup>a)</sup> Die Strukturen des Epimeloscins (**10**) und des Scandins (**11**) hat K. B. erstmals in einem Kurzvortrag am IUPAC-Symposium «The Chemistry of Natural Products» in Stockholm am 28.6. 66 mitgeteilt.

Tabelle 1. NMR-Daten von Melosin (I), Epimelosin (10), Scandin (11) und Salzen dieser Alkaloide (Chemische Verschiebungen in ppm. Die Pfeile weisen auf Spinentkopplungsversuche hin; die Spitzen zeigen auf die eingestrahlte Frequenz, die Pfeilenden auf die Signale, die sich ändern.)

Protonen an	Melosin (1) ( $\text{CDCl}_3$ )	Epimelosin (10) ( $\text{CDCl}_3$ )	Epimelosin (10) ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )	Scandin (11) ( $\text{CDCl}_3$ )	Melosin-N-methochlorid (5) ( $\text{D}_2\text{O}$ )	Epimelosin-N-methohydrochlorid (6) ( $\text{D}_2\text{O}$ )	Scandin-N-methojodid (12) ( $\text{D}_2\text{O}$ )
C aromat.	6,8 - 7,45	6,8 - 7,4	6,7 - 7,4	6,7 - 7,45	6,85 - 7,55	7,0 - 7,55	7,05 - 7,75
N-1	9,69	9,34	9,81	9,62	-	-	-
C-3					2,77	3,01	
C-4					1,86	2,11	2,28
C-5	5,75	ca. 5,75	5,64 ←	ca. 5,65	ca. 6,15 ←	5,88	6,30
C-7	6,05 ←	↑	5,39	3,12 - 3,30	ca. 3,95	6,10	ca. 6,0
C-8	ca. 3,2 ←	3,22 - 3,62	2,90 - 3,42 ←	ca. 3,0 - 3,3	3,81	4,17	
C-10				2,00	2,40	ca. 3,45 - 3,7	
C-11						ca. 1,8 - 2,6	
C-19	3,53	3,93	3,88	3,02	4,5	4,77	4,26
C-20	5,55	5,72	5,49	5,60	5,68	5,83	5,87
C-21	4,79	4,91	4,96	5,00	4,77	4,86	5,15
N-CH <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	3,44	3,12
Ester-CH <sub>3</sub>	-	-	-	3,54	-	-	3,56

graphischen Befunden liegt das Epimerisationsgleichgewicht praktisch vollständig auf der Seite von **1**. Epimerisiert man in  $\text{CH}_3\text{OD}$  und arbeitet so auf, dass das Deuteron an  $\text{N}_a$  wieder gegen ein Proton rückgetauscht wird, so erhält man 3-[D]-Meloscin. Epimeloscin (**10**) und Meloscin (**1**) unterscheiden sich demnach nur bezüglich der Konfiguration an C-3. – Ausführliche NMR.-spektroskopische Messungen mit  $\text{CDCl}_3$ -, Deuterobenzol- und  $\text{CF}_3\text{COOD}$ -Lösungen der Base und einer  $\text{D}_2\text{O}$ -Lösung des Hydrochlorids<sup>10)</sup> bestätigen die Konstitution des Epimeloscins (**10**). Der interessierende Ausschnitt aus dem besonders übersichtlichen Spektrum der  $\text{CF}_3\text{COOD}$ -Lösung ist in Figur 10 abgebildet und erläutert. Die restlichen Kernresonanzdaten sind in der Tabelle 1 zusammengefasst, in welche für Vergleichszwecke auch Angaben über die NMR.-Spektren von Meloscin (**1**), Meloscin-methochlorid (**5**), Scandin (**11**) und Scandan-methojodid aufgenommen sind.

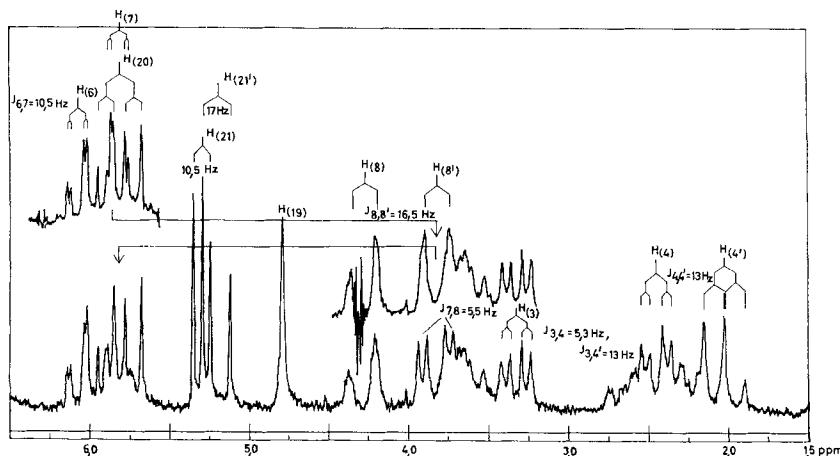


Fig. 10. Ausschnitt aus dem 100-MHz-NMR-Spektrum des Epimeloscins (**10**) ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ).

**3. Die Struktur des Scandins (**11**).** – Scandin (**11**), Smp. 188–192°, hat gemäss Massenspektrum die Summenformel  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ . Ein starkes Signal des Fragments  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}^+$  ( $M - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ ), das man im Massenspektrum findet, weist auf eine Methylestergruppierung in dem Alkaloid hin. Tatsächlich zeigt das IR.-Spektrum von **11** (KBr) außer der Lactancarbonylbande bei  $1671 \text{ cm}^{-1}$  noch eine zweite Carbonylbande bei  $1748 \text{ cm}^{-1}$ , die mit einer Estergruppe vereinbar ist. Beim Erwärmen mit wässriger Mineralsäure oder mit methanolischer Natronlauge geht Scandan (**11**) in Meloscin (**1**) über. Daraus folgt für das Alkaloid die Struktur eines 3-Methoxycarbonylmeloscins oder -epimeloscins. Diese Struktur, **11**, wird durch NMR.-Messungen (vgl. Tabelle 1) bestätigt. Die beiden Protonen an C-4 des Scandins sollten im Gegensatz zu denjenigen der Alkalioide **1** und **10** ein *AB*-Spektrum ohne weitere Aufspaltung liefern, da das C-3 in **11** quartär ist. Das erwartete Teilspektrum ist im 220-MHz-Spektrum einer  $\text{CDCl}_3$ -Lösung, im 220-MHz-Spektrum einer Deuterobenzol-Lösung und besonders klar im 100-MHz-Spektrum einer  $\text{CF}_3\text{COOD}$ -Lösung zu erkennen. In allen Fällen liegt das *AB*-Spektrum zwischen etwa 2,77 und 3,32 ppm mit einer gemi-

<sup>10)</sup> Interner Standard DSS (0 ppm).

nalen Kopplung von 13 bis 14 Hz. – Überraschenderweise liefern die Protonen an C-6 und C-7 des Scandins im NMR.-Spektrum einer  $\text{CDCl}_3$ -Lösung ein Singulett-ähnliches Signal (bei  $\sim 5,65$  ppm) im Gegensatz zu den entsprechenden Protonen der Alkalioide **1** und **10**. Eine Aufspaltung wird hingegen im 220-MHz-Spektrum einer Deuterobenzol-Lösung, ebenso im 100-MHz-Spektrum einer  $\text{CF}_3\text{COOD}$ -Lösung der Base und im 220-MHz-Spektrum einer  $\text{D}_2\text{O}$ -Lösung von Scandin-methiojodid (**12**) beobachtet.

**4. Der räumliche Bau der Alkalioide **1**, **10** und **11**.** – Man kann davon ausgehen, dass in den Alkaloiden **1**, **10** und **11** die beiden fünfgliedrigen Ringe C und E *cis*-verknüpft sind, wodurch die relative Konfiguration der Zentren C-12 und C-19 festgelegt ist. Für Scandin (**11**) lässt sich auf Grund von NMR.-Vergleichen auch die relative Konfiguration der Zentren C-3 und C-5 ermitteln: Wie oben schon erwähnt, liefert das C-19-Proton aller Melochinoline ein scharfes Singulett; das des Meloscins (**1**) ein solches bei 3,53 ppm, das des Epimeloscins (**10**) ein solches bei 3,93 ppm. Das entsprechende Signal des Scandins wird hingegen bei 3,02 ppm gefunden. Es ist also mit einer Differenz der chemischen Verschiebungen von 0,5 bzw. 0,9 ppm zu rechnen, je nachdem, ob Scandin (**11**) bezüglich der Konfiguration an C-3 dem Meloscin (**1**) oder dem Epimeloscin (**10**) entspricht. Anhand von DREIDING-Modellen ist ersichtlich, dass dieser in beiden Fällen beträchtliche Effekt durch die diamagnetische Anisotropie der Methoxycarbonylgruppe an C-3 erklärt werden kann, wenn man annimmt, dass diese 1. *cis*-ständig zum H-Atom an C-19 angeordnet ist (was *trans*-Verknüpfung der Ringe B und C bedeutet), und dass 2. die Ringe C und D *cis*-verknüpft<sup>11)</sup> sind, weil dann (und nur dann) die zwei Vorzugskonformationen (Figur 11) für die Methoxycarbonylgruppe erklärt sind, die der Abschirmeffekt fordert.

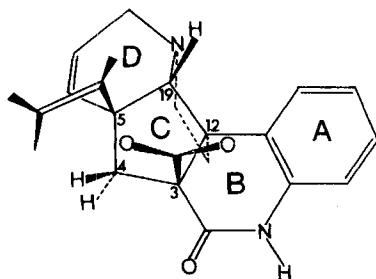


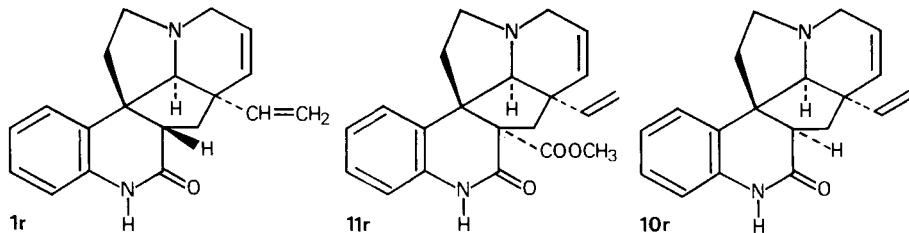
Fig. 11. Vorzugskonformationen der Estergruppe an C-3 des Scandins (**11**).

Die diamagnetische Anisotropie der Estergruppe sollte sich – mit umgekehrtem Vorzeichen – auch auf die chemische Verschiebung mindestens eines der beiden Protonen an C-4 auswirken. Deren Signale sind gut bei  $\text{D}_2\text{O}$ -Lösungen der Alkaloidsalze zu erkennen. Im 100-MHz-Spektrum von Scandin- $\text{N}_b$ -methiojodid findet man die Signale der zwei Protonen als *AB*-Spektrum bei 2,85 und 3,07 ppm; in dem von Epimeloscin-hydrochlorid bei 1,92 und 2,28 ppm; in demjenigen von Meloscin- $\text{N}_b$ -methochlorid schliesslich bei 1,86 und 2,11 ppm. Die erwartete Differenz der  $\delta$ -Werte wird also gefunden. – Endlich ist aus dem Modell auch noch ersichtlich, dass in einer der beiden Vorzugskonformationen das Methyl der Estergruppe etwas über den aromatischen Ring zu liegen kommt. Damit im Einklang wird das Signal der Methylgruppe im

<sup>11)</sup> Das DREIDING-Modell mit C/D-*trans*-Verknüpfung ist sehr gespannt.

100-MHz-Spektrum des Scandins (**11**) bei 3,53 ppm, also um etwa 0,2 ppm bei höherem Feld als das Signal einer «normalen» Ester-Methylgruppe gefunden.

Damit kann für Scandin (**11**) die in der Raumformel **11r** angegebene relative Konfiguration als gesichert gelten. Es ist noch zu entscheiden, ob das Meloscin (**1**) oder das Epimeloscin (**10**) bezüglich der Verknüpfung der Ringe B und C dem Scandin (**11**) entspricht. Vergleicht man die DREIDING-Modelle der Strukturen **10r** (= B/C-trans) und **1r** (= B/C-cis), so erkennt man, dass die erstere grössere Spannungen aufweist und



wesentlich starrer ist als die zweite und deshalb dem thermodynamisch weniger stabilen Epimeren, also dem Epimeloscin (**10**) zuzuordnen sein dürfte. Für Meloscin (**1**) bliebe dann die durch die Stereoformel **1r** dargestellte relative Konfiguration.

In den Arbeitskreisen um KLYNE und SCHMID [4] [5] ist gezeigt worden, dass  $N_a$ -acetylierte Alkaloide des Aspidospermin- und Strychnin-Typs, deren nichtaromatische Doppelbindungen aushydratiert sind, sehr ähnliche ORD.-Kurven liefern, wenn sie der gleichen sterischen Reihe bezüglich des Spirozentrums C-12 bzw. C-3 angehören. Diese Befunde wurden mit «übereinstimmender Geometrie der für den COTTON-Effekt besonders wichtigen chromophornächsten Ringe C und E zum Chromophor» erklärt [4].

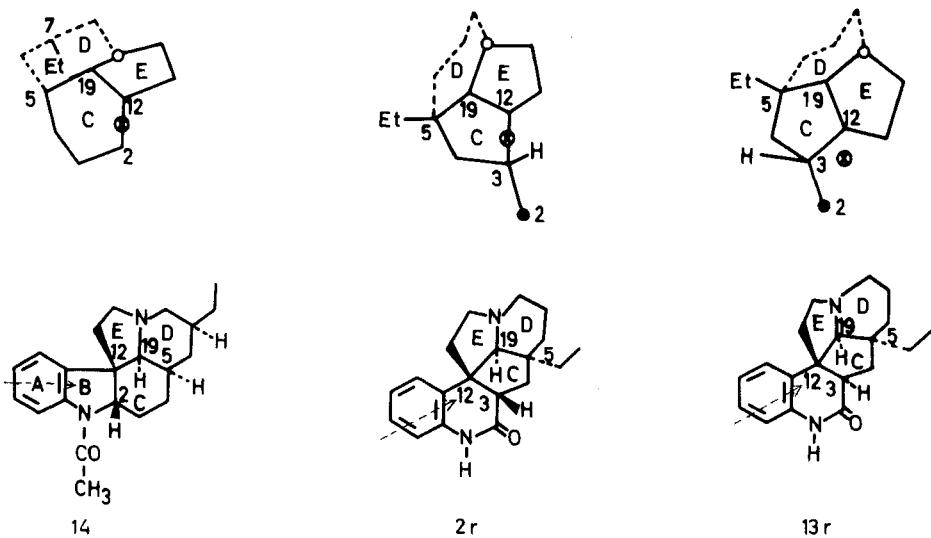


Fig.12. Skelettale Beziehung der Ringe C, D, E von  $N_a$ -Acetyl-7-äthyl-5-desäthyl-aspidospermidin (**14**), Tetrahydromeloscin (**2**) und Tetrahydro-epimeloscin (**13**).

$\circ = N_p$ ,  $\otimes = \text{Achse} \longrightarrow \text{in der Ebene des Ringes A (Pfeil zeigt in Blickrichtung) (vgl. [4]).}$

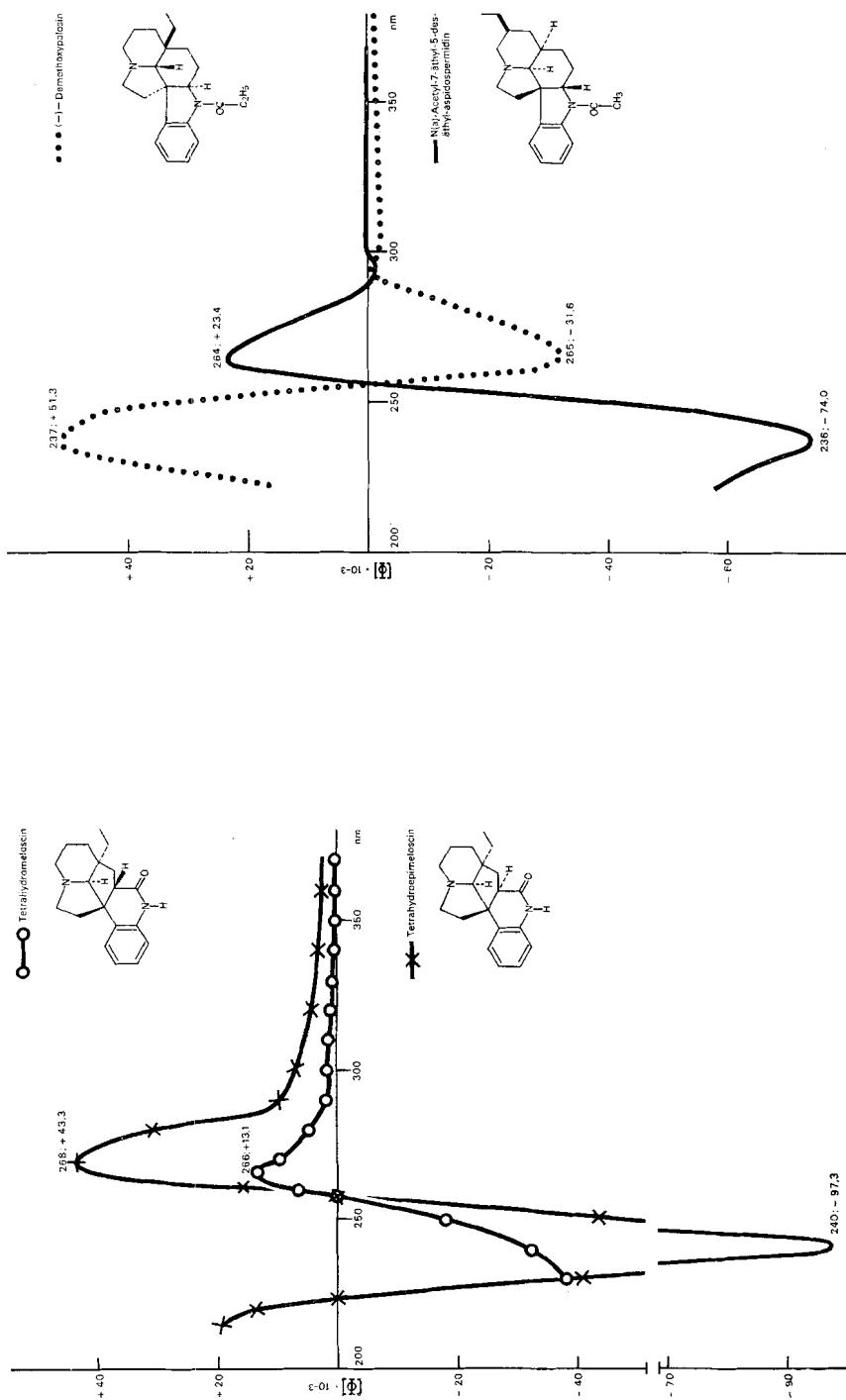
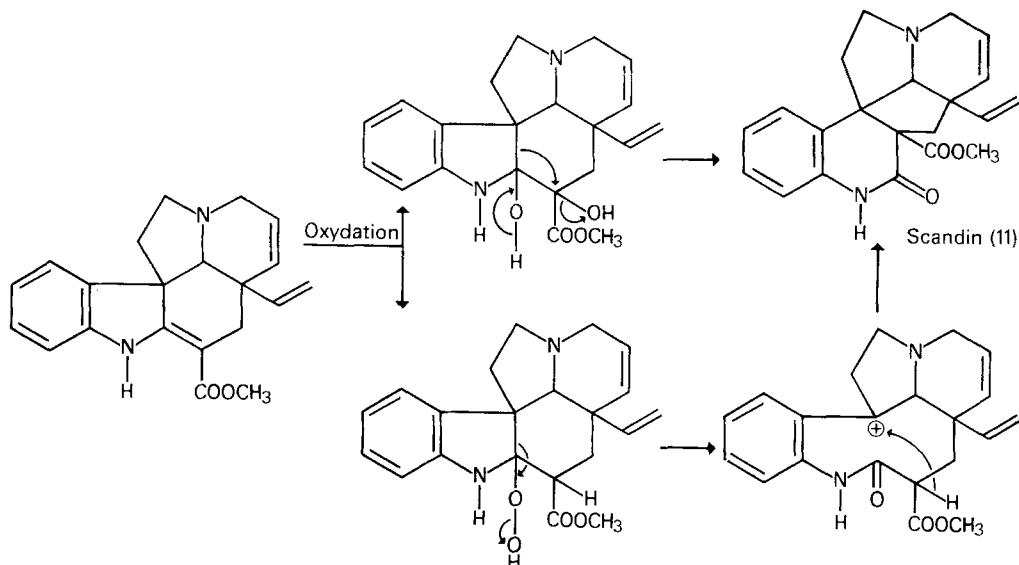


Fig. 13. ORD-Spektren von Tetrahydromelosin (**2**) und Tetrahydropimelosin (**13**). Zum Vergleich die ORD-Spektren von  $N_{\alpha}^{\text{-}}\text{-Acetyl-7-}\tilde{\alpha}\text{thyl-5-}$  des- $\alpha$ -thyl-aspidospermidin (**14**) und von (-)-Demethoxypermidin [*A*].

Die Strukturen **2r** und **13r** des Tetrahydromeloscins und Tetrahydro-epimeloscins sind bezüglich der intramolekularen Umgebung des Spirozentrums C-12 sehr ähnlich dem N<sub>a</sub>-Acetyl-7-äthyl-5-desäthyl-aspidospermidin (**14**) (Fig. 12) und zeigen ORD.-Kurven vom gleichen Typ wie dieses (Fig. 13). Es liegt daher nahe, für sie und die korrelierten Alkaliole die absoluten Konfigurationen anzunehmen, die den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Raumformeln entsprechen. Die Raumformel **1r** des Meloscins ist mit den Ergebnissen einer Röntgenstrukturanalyse in Einklang, über welche OBERHÄNSLI in der nachfolgenden Arbeit [6] berichtet.

Die hier besprochenen Melochinoline sind strukturell offensichtlich eng mit den Alkaloiden vom Aspidospermin-Typ verwandt. Es ist anzunehmen, dass beide Alkaloid-Klassen biogenetisch zusammenhängen. Formelschema 3 zeigt zwei mögliche biogenetische Mechanismen für die Umwandlung eines Tabersonin-ähnlichen Vorläufers<sup>12)</sup> in Scandin (11).

Formelschema 3



Die Verfasser danken den Herren Ch. JENNY, H. STRICKER, P. MEYER, P. CASAGRANDE und W. GRUNAUER für die Ausführung der Versuche, Fr. Dr. M. GROSJEAN und Herrn Dr. L. CHOPARD für die Aufnahme und Interpretation von IR-Spektren, Herrn Dr. F. BURKHARDT für die Aufnahme der ORD.-Spektren, dem Mikroanalytischen Laboratorium ihrer Firma (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) für Analysen und Mikrohydrierungen.

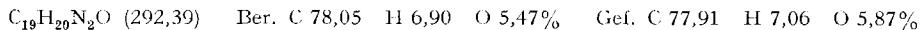
### Experimenteller Teil<sup>13)</sup>

1. *Meloscin (1)* wurde aus dem Alkaloid-Extrakt der Blätter von *Melodinus scandens* FORST. durch Chromatographie isoliert<sup>2)</sup>. Reinigung durch Kugelrohrdestillation und Kristallisation aus Äther, Smp. 178–180°. Gleiche Präparate wurden durch alkalische oder saure Hydrolyse von

<sup>12)</sup> (–)-Tabersonin ist eines der Nebenalkaloide von *M. scandens* FORST.

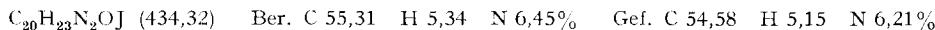
<sup>13)</sup> Substanzen für Analysen und Spektren wurden bei 70–100° im Hochvakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Smp. der getrockneten Substanzen mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt. Dünnschichtchromatographie (DC.) wenn nichts anderes angegeben auf Platten aus Kieselgel G oder GF (MERCK); Laufstrecke 10–15 cm; Nachweis der Alkaliole mit Kaliumjodplatinat.

Scandin (**11**) erhalten (siehe weiter unten). Ein Spaltenpräparat wurde aus letzteren durch weitere Umkristallisation aus Methanol-Äther und Methanol erhalten: farblose Prismen, Smp. 181–185°,  $[\alpha]_{D}^{25} = +133,8^\circ \pm 4^\circ$  ( $c = 0,2$  in Alkohol). DC.:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\%$  Methanol:  $R_f \sim 0,22$ ; Benzol-Aceton-(1:2):  $R_f \sim 0,28$ . Spektren siehe theoret. Teil.



2. 3-[D]-Meloscin und 3-[D]-Meloscin- $N_b$ -methochlorid. 40 mg des Alkaloids **1** werden im Bonnrohr 3 Std. mit der Lösung von 50 mg Natrium in 2 ml  $\text{CH}_3\text{OD}$  auf 80° erwärmt. Die Lösung wird dann abgekühlt, mit  $\text{CO}_2$  gesättigt, mit 20 ml Methylchlorid versetzt und mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Wasserphase wird 3mal mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden zusammen mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Eine Probe des Rückstandes wird 16 Std. bei 50° im Hochvakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Sie liefert ein Massenspektrum mit starken Signalen bei  $m/e$  293 ( $M^+$ ), 265, 211, 173, 160 und 134. – Die Hauptmenge des Rückstandes (35 mg) versetzt man mit 2 ml Methyljodid und 1 Tropfen Methanol. Nach 2 Std. bei 20° dampft man i. V. ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol. Das Kristallat wird in Wasser gelöst und durch eine Säule von Amberlit IRA 400 ( $\text{Cl}^-$ -Form) gegeben. Das Filtrat dampft man i. V. ein; den Rückstand kristallisiert man aus Äthanol-Äther. Im 100-MHz-NMR-Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) der Verbindung ist vor allem das *AB*-Quartett der Protonen an C-4 bei 1,92; 2,05; 2,15; 2,28 ppm mit  $J_{4',4} = 13$  Hz von Interesse.

3. Meloscin- $N_b$ -metho-Salze (**5**). – a) *Methojodid*: 50 mg **1** werden mit 0,5 ml Methyljodid und 1 Tropfen Methanol versetzt. Die Substanz geht zunächst in Lösung; nach wenigen Sekunden beginnt das Methojodid zu kristallisieren. Man fügt nochmals 2 ml Methyljodid hinzu und beläßt 2 Std. bei 20°. Sodann wird das Methyljodid verjagt; der krist. Rückstand wird aus Methanol 2mal umkristallisiert: dicke, farblose Prismen vom Smp. 240–245° Zers.



b) *Methochlorid*: Rohes Methojodid aus 50 mg Meloscin wird in Wasser gelöst und die Lösung durch eine Säule von Amberlit IRA 400 ( $\text{Cl}^-$ -Form) gegeben. Die Chloridlösung wird i. V. eingedampft. Den Rückstand (63 mg) kristallisiert man 2mal aus Äthanol-Äther um: 34 mg farblose Substanz, Smp. 278–282°. 100-MHz-NMR-Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) siehe Tabelle 1. MS.: starke Signale bei  $m/e$  292, 264, 210, 199, 172, 159, 134 und 50 (100%; =  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ); offenbar findet thermische Entmethylierung zu **1** statt.

c) *Methobromid*: Dieses wird analog wie das Methochlorid dargestellt (Ionenaustauscher in  $\text{Br}^-$ -Form). Aus Methanol farblose Prismen vom Smp. 284–288° Zers. Das MS. ist abgesehen von den Piken von Methylbromid bei 94 und 96 identisch mit demjenigen von Meloscin. – Ein aus Äthanol umkrist. Präparat wurde an Dr. W. OBERHÄNSLI zur Röntgenstrukturanalyse gegeben [6].

4. Tetrahydromeloscin (**2**). 176 mg krist. Meloscin (**1**) werden mit 185 mg  $\text{PtO}_2$  in 20 ml Äthanol hydriert. Die Wasserstoffaufnahme findet sehr schnell statt und ist nach 1 Std. ganz beendet. Nach 4 Std. wird vom Pt abfiltriert und gut mit Methanol nachgewaschen. Das i. V. eingedampfte Filtrat ergibt 174 mg Rohprodukt, das nach DC. einheitlich ist ( $R_f$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 8\%$  Methanol  $\sim 0,27$ , wenig langsamer als **1**). Kristallisation aus Methanol ergibt 79 mg Kristalle; nach Umkristallisation farblose, z. Teil abgeflachte Prismen in Drusen, Smp. 163–168°,  $[\alpha]_D^{25} = +13 \pm 5^\circ$  ( $c = 0,2$  in Äthanol). UV.-Spektrum praktisch gleich wie bei Meloscin. MS. vgl. Fig. 9, ORD. vgl. Fig. 13.

5. Kaliumpermanganat-Oxydation von Tetrahydromeloscin (**2**) (Dilactame **3** und **4**). 149 mg Tetrahydromeloscin werden in 10 ml Aceton gelöst und bei 0° mit 55 mg feingepulvertem  $\text{KMnO}_4$  unter Umrühren versetzt. 3 weitere Portionen von je 55 mg  $\text{KMnO}_4$  werden nach 1, 2 und 15 Std. zugesetzt. Nach 20 Std. war nach DC. kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Nach 23 Std. wird das Aceton mit  $\text{N}_2$  bei 20° abgeblasen, dann werden 5 ml Wasser und 8 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung zugesetzt, so dass alles restliche  $\text{KMnO}_4$  und  $\text{MnO}_2$  zum  $\text{Mn}^{2+}$ -Salz reduziert wird. Die wässrige Phase wird 3mal mit 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert; die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Extrakte werden 3mal mit je 5 ml Wasser neutral gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft: Rückstand 145 mg bläss gelblicher Schaum, der im DC. ( $\text{SiO}_2$  GF;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 8\%$  Methanol oder noch besser Benzol-Aceton-(1:2), jeweils 2mal Front; Nachweis im UV.) ein Hauptprodukt, ein Nebenprodukt (Laufstrecke ca. halb so gross wie Hauptprodukt) und Spuren von anderen Verunreinigungen zeigt.

Das Gemisch wird an 29 g  $\text{SiO}_2$  (MERCK; 0,05–0,2 mm) mit Benzol-Aceton chromatographiert; pro Fraktion (Fr.) 7 ml Eluat pro 15 Min. In den Fr. 34–70, eluiert mit Benzol-Aceton-(1:2) bis-(1:4), werden 90 mg reines und 17 mg fast reines Hauptprodukt **4** erhalten. Die Fr. 83–133, eluiert mit Benzol-Aceton-(1:4) bis-(1:9), liefern 13,3 mg nicht ganz reines Nebenprodukt **3**. Die reinsten Fr. davon werden im Kugelrohr bei 0,001 Torr/150–200° destilliert und dieses weitgehend reine Produkt für IR. (KBr) und MS. verwendet. Das restliche Material wird auf 2 DC.-Platten ( $20 \times 20$  cm,  $\text{SiO}_2$  GF, Schicht 0,25 mm, mit Methanol gewaschen und wieder aktiviert) mit Benzol-Aceton-(1:2), 3mal Front, erneut getrennt. Aus der Zone des Nebenproduktes **3** werden mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\%$  Methanol 7,0 mg reine Substanz eluiert.

*Dilactam 3:* Weitere Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 150–200° und 0,001 Torr. NMR. vgl. Fig. 7. Weiter charakterisiert durch IR. (KBr und  $\text{CHCl}_3$ ) und MS. (starke Spitzen bei  $m/e$  310 ( $M^+$ ), 281, 212, 172, 159 und 152).

*Dilactam 4:* Ebenfalls durch Kugelrohrdestillation bei 0,001 Torr/180–200° gereinigt. Lässt sich nicht kristallisieren.  $[\alpha]_D^{25} = +8,4 \pm 3^\circ$  ( $c = 0,2$  in Äthanol). NMR. in  $\text{CDCl}_3$  vgl. Fig. 6a. Weiter charakterisiert durch NMR. in  $\text{C}_6\text{D}_6$  und  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , UV. (gleich wie bei **1** und **2**), IR. (KBr und  $\text{CHCl}_3$ ) und MS. (starke Spitzen bei  $m/e$  310 ( $M^+$ ), 281, 253, 212, 190, 159, 130 usw.).

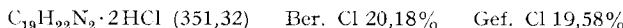
6. Deuterierung der Dilactame **3** und **4** – *Trideutero-dilactam 3:* 3,6 mg Dilactam **3** werden in einer Lösung von 25 mg Na in 1 ml  $\text{CH}_3\text{OD}$  unter  $\text{N}_2$  im Bombenrohr 6 Std. auf 80° erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit  $\text{CO}_2$  gesättigt, in 10 ml Wasser aufgenommen und wie üblich mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Das Produkt wird durch Kugelrohrdestillation bei 0,001 Torr/150–200° gereinigt. Charakterisiert durch NMR. in  $\text{C}_6\text{D}_6$  und  $\text{CDCl}_3$  und durch MS. (starke Spitzen bei  $m/e$  313 ( $M^+$ ), 284, 212, 173 und 154).

*Trideutero-dilactam 4:* 19 mg Dilactam **4** werden mit 50 mg Na in 2 ml  $\text{CH}_3\text{OD}$  3 Std. im Bombenrohr unter  $\text{N}_2$  auf 80° erwärmt. Aufarbeitung wie oben ergibt 19 mg Reaktionsprodukt. Reinigung durch Kugelrohrdestillation. Charakterisiert durch NMR. (vgl. Fig. 6b) und MS. (starke Spitzen bei 313 ( $M^+$ ), 284, 162, 133 usw.).

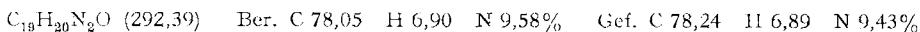
7. EMDE-Hydrierung von Meloscin- $N_a$ -methochlorid (**5**). 6,85 mg **5**-Chlorid werden in 4 ml 0,1N äthanolischer Natronlauge mit Platin-Katalysator aus 20 mg  $\text{PtO}_2$  hydriert. Nach Aufnahme von 2,02 Moläq.  $\text{H}_2$  bricht man ab und filtriert vom Katalysator ab. Das Filtrat wird mit 20 ml Wasser versetzt und 3mal ausgeäthert. Die organischen Phasen werden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den Rückstand trennt man durch DC. mit Methylenechlorid-Methanol (9:1) an einer Kieselgelplatte ( $20 \times 20$  cm; 0,25 mm Schichtdicke). Man eluiert drei Zonen: 1 ( $R_f \approx 0,56$ ), 2 ( $R_f \approx 0,50$ ) und 3 ( $R_f \approx 0,40$ ). Die Eluate der ersten beiden Zonen werden nochmals an je einer Dünnschichtplatte chromatographiert. Die Eluate gleichen Rf-Wertes werden zusammengezogen, im Kugelrohr bei  $\sim 150^\circ$  (Luftbad) und 0,001 Torr destilliert und durch MS. charakterisiert. MS. der Substanz aus Zone 1 (**6** oder **7**): starke Signale bei  $m/e$  310 ( $M^+$ ), 281, 279, 227, 214, 213 (100%), 199, 185, 171 und 152. MS. der Verbindung **8** aus Zone 2: starke Signale bei  $m/e$  312 ( $M^+$ ), 283, 227, 214, 213 (100%), 199, 185 und 172. MS. der Substanz aus Zone 3 (**6** oder **7**): starke Signale bei  $m/e$  310 ( $M^+$ ), 281, 279, 227, 214, 213 (100%), 199, 185, 171 und 152. Nach Behandeln mit  $\text{CH}_3\text{OD}$  gibt diese Substanz folgende MS.-Signale:  $m/e$  311 ( $M_1^+$ ), 310 ( $M_2^+$ ), 228, 227, 215, 214, 213, 200, 199, 186, 185, 172, 171 und 152.

8. 2-Desoxo-meloscin (**9**). Eine Lösung von 50 mg **1** in 100 ml abs. Äther wird mit 200 mg  $\text{LiAlH}_4$  versetzt. Nach 2 Std. lässt man die Mischung unter  $\text{N}_2$  auf Eis fliessen, trennt die Phasen und schüttelt die Wasserphase mit Methylenechlorid aus. Die organischen Phasen werden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und dann i. V. eingedampft: 76 mg Rückstand. Dieser wird mit Petroläther-Äther (95:5) über 8 g Aluminiumoxid (WOELM, neutral, Akt. II) chromatographiert. Die ersten 70 ml Eluat enthalten keine Substanz. Die nächsten 90 ml enthalten 34 mg einheitlicher Verbindung **9** (DC.). Die weiteren Eluate sind uneinheitlich. Die 34 mg Substanz werden bei 140 bis 160° (Luftbad)/0,01 Torr im Kugelrohr destilliert. Im 100-MHz-NMR.-Spektrum des Destillats sind folgende Signale besonders klar zu erkennen: breites Singulett bei 3,75 ppm (1 H), II an  $\text{N}_a$ ; Oktett mit Schwerpunkten bei 4,58, 4,68, 4,72 und 4,88 ppm (2 H), 2 H an C-21; Quartett bei (5,35, 5,45, 5,51, 5,62) ppm (1 H), H an C-20; Quartett mit Schwerpunkten bei 5,67 und 5,77 ppm (1 H), H an C-7; Oktett bei 5,87 bis 6,10 ppm (1 H), H an C-6. Die Signale der Protonen an C-8 liegen im Bereich von 3,05 bis 3,43 ppm (Doppelresonanz), zusammen mit denjenigen der Protonen an C-2,

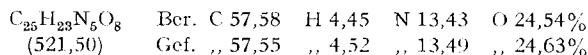
C-10 und C-19 (ganzer Komplex 7 H). – Aus der ätherischen Lösung des Destillats fällt man mit äther. Salzsäure das *Dihydrochlorid von 9* aus, welches aus Äthanol-Äther kristallisiert und umkristallisiert wird: farblose Substanz, Smp. 250–254°. UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 248 und 307, Minimum bei 274 nm. Die Verbindung gibt auf der Kieselgelplatte eine orange Cer(IV)-sulfat-Reaktion.



9. *Epimeloscin (10)* wurde aus dem Alkaloid-Extrakt der Blätter und des Holzes mit Rinde von *M. scandens* durch Chromatographic isoliert<sup>2)</sup>. Die Base konnte nicht kristallisiert werden, ist aber im Kugelrohr destillierbar. DC.:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 10\%$  Methanol:  $R_f \sim 0,52$ ;  $R_{\text{Meloscin}} \sim 1,38$ .  $[\alpha]_D^{25} = +238^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,2$ , Äthanol). UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 210,5 nm ( $\log \epsilon = 4,34$ ) und bei 253 nm (4,01); Minimum bei 227 nm (3,74); Schultern bei ca. 279 nm (ca. 3,44) und bei ca. 287 nm (ca. 3,18). MS: Sehr ähnlich denjenigen von Meloscin (1), abgeschen von Intensitätsunterschieden. Starke Spitzen bei  $m/e$  292 ( $M^+$ ), 263, 199, 184, 172, 159, 134, 130, 91 und 77.

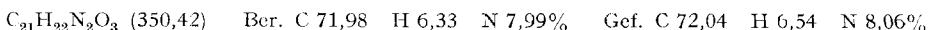


Epimeloscin (10) gibt ein aus Methanol kristallisierbares *Pikrat*, Smp. 210–215°.



10. *Umwandlung von Epimeloscin (10) in Meloscin (1)*. 200 mg **10** werden mit 120 mg Kalium-*t*-butylat und 30 ml *t*-Butanol im Bombenrohr 12 Std. auf 80° erhitzt. Im DC. ist nach dieser Zeit **10** nicht mehr nachweisbar. Man gibt zu der Lösung 50 ml Eisessig und dampft i. V. ein. Den Rückstand nimmt man in 50 ml 1N Salzsäure auf; die Lösung wird 3mal mit je 30 ml Methylenechlorid ausgeschüttelt, dann mit 1N Ammoniaklösung auf pH 8,5 gebracht und erschöpfend mit Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten basischen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft: 208 mg Rohbase, die mit Methylenchlorid-Methanol (95:5) an 10 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) chromatographiert wird. Nach einem Vorlauf von 40 ml werden 16 Fraktionen à 5 ml aufgefangen, die zusammen 173 mg Meloscin (1) enthalten. Kristallisation aus Methanol-Äther liefert 70 mg Reinsubstanz, Smp. 177–181°, identisch mit authentischem Meloscin.

11. *Scandin (11)* wurde aus den Alkaloid-Extrakten der Blätter und der Früchte von *M. scandens* durch Chromatographic isoliert<sup>2)</sup>. Kristallisation aus Methanol-Äther oder nur aus Methanol gab farblose kurze Prismen. Smp. 188–192°.  $[\alpha]_D^{25} = +254^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,2$  in Äthanol). DC.:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 5\%$  Methanol:  $R_f \sim 0,47$ ; Benzol-Aceton-(1:1):  $R_f \sim 0,52$ . UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 212 nm ( $\log \epsilon = 4,47$ ) und bei 257,5 nm (3,94); Minimum bei 237 nm (3,71); Schultern bei ca. 267 nm (ca. 3,87) und bei ca. 284 nm (ca. 3,50). MS.: Starke Spitzen bei  $m/e$  350 ( $M^+$ ), 291 (100%),  $M - \text{COOCH}_3$ , 230, 199, 134 und 120. NMR. vgl. Tab. 1.



12. *Scandin-N<sub>b</sub>-methoiodid*. Zu einer Lösung von 80 mg krist. Scandin (11) in 2,5 ml Benzol werden 2,5 ml  $\text{CH}_3\text{J}$  gegeben. Nach 1 Min. setzt Kristallisation ein. Nach 1 Std. bei 22° werden Benzol und  $\text{CH}_3\text{J}$  mit  $\text{N}_2$  abgeblasen. Kristallisation und 2malige Umkristallisation aus Methanol liefert 31 mg Methoiodid in farblosen Körnchen vom Smp. 196–202°. NMR. vgl. Tab. 1.

13. *Meloscin (1) aus Scandin (11)*. – a) *Saure Hydrolyse von 11*: 50 mg krist. Scandin werden in 10 ml 3N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  unter  $\text{N}_2$  unter Rückfluss 3 Tage gekocht. Danach ist nach DC. alles Scandin umgesetzt unter Bildung eines langsamer laufenden Hauptproduktes. Die wässrige Lösung wird 2mal mit 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, dann mit 3,8 ml 25-proz.  $\text{NH}_4\text{OH}$  unter Kühlung auf pH  $\sim 8,7$  gestellt und danach 3mal mit 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phasen werden 2mal mit 5 ml Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft: 42 mg rohe Base. Aus Methanol-Äther 22 mg farblose, fast würfelförmige Prismen vom Smp. 178–183°; identisch mit Meloscin (1) nach Smp., DC. (3 Systeme), UV., IR. und MS.

b) *Alkalische Hydrolyse von 11*: 300 mg krist. Scandin werden mit einer Lösung von 1,5 g Na in 60 ml 90-proz. Methanol 8 Std. unter  $\text{N}_2$  rückfliessend gekocht. Nach  $7\frac{1}{2}$  Std. war nach DC. alles Scandin umgesetzt. Die Lösung wird unter Eiskühlung mit 22 ml 3N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ca. neutral gestellt und dann das Methanol i. V. weitgehend verdampft. Danach wird mit 1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf pH  $\sim 2$  gestellt und 3mal mit 90 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Extrakte werden der Reihe nach mit 30 ml 1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 2mal mit 30 ml Wasser gewaschen und liefern 3 mg Neutralteil (verworfen). –

Alle sauren Wasserphasen werden vereinigt, mit 3,4 ml 25-proz.  $\text{NH}_4\text{OH}$  unter Kühlung auf pH  $\sim 8,7$  gestellt und 6mal mit 90 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phasen werden 2mal mit je 30 ml Wasser neutral gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingedampft und liefern 163 mg rohe Base, nach DC. reines Meloscin (1). Analoge Extraktion 3mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Alkohol-(3:1) liefert 14 mg Basengemisch (Meloscin und polarere Verunreinigungen). Alle Wasserphasen werden vereinigt (offenbar enthalten sie noch die freie Säure von Scadin), mit 3N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf pH  $\sim 1$  gestellt und 2 Std. unter  $\text{N}_2$  rückfliessend gekocht. Danach wird wieder wie oben auf pH  $\sim 8,7$  gestellt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, wobei noch weitere 60 mg rohes Meloscin erhalten werden. Kristallisation aus Methanol bzw. Methanol-Äther liefert total 126 mg Kristalle vom Smp. 177–182° sowie noch 36 mg Kristalle vom Smp. ca. 172–180°, alle nach DC. rein. Umkristallisation der besten Kristalle aus Methanol liefert 90 mg teils würfelartige, teils oktaederartige farblose Kristalle vom Smp. 181–185°. Identisch mit authentischem Meloscin (1) nach Smp., DC. (3 Systeme), UV., IR. und MS.

Bei einem analogen Verseifungsversuch in abs. Methanol waren nach 10 Std. Rückflusskochen nur Spuren von Scadin umgewandelt. In Methanol mit 1% Wasser erfolgte die Umwandlung immer noch relativ langsam.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, G. ENGLERT & W. VETTER, Experientia 27, 374 (1965).
  - [2] M. HESSE, «Indol-Alkalioide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin 1964, sowie Ergänzungswerk, 1968.
  - [3] M. FISCHER & C. DJERASSI, Chem. Ber. 99, 750 (1966).
  - [4] W. KLYNE, R. J. SWAN, B. W. BYCROFT & H. SCHMID, Helv. 49, 833 (1966).
  - [5] W. KLYNE, R. J. SWAN, A. A. GORMAN, A. GUGGISBERG & H. SCHMID, Helv. 51, 1168 (1968).
  - [6] W. E. OBERHÄNSLI, Helv. 52, 1905 (1969).
- 

## 192. Kristallstruktur und absolute Konfiguration von (+)-Meloscin-N<sub>b</sub>-methobromid<sup>1)</sup>

von W. E. Oberhänsli

Abteilung für Physik und physikalische Chemic der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

(14. VIII. 69)

*Summary.* The crystal structure of the N<sub>b</sub>-methobromid of the alkaloid meloscin has been determined by three-dimensional X-ray crystallographic methods. The crystals belong to the orthorhombic space group  $P2_12_12_1$  with four molecules per unit cell. The cell constants are  $a = 10.01$ ,  $b = 17.79$ ,  $c = 11.43$  Å. The absolute configuration has been obtained by the use of anomalous dispersion effects.

Das Alkaloid Meloscin,  $C_{19}H_{20}N_2O$ , stammt aus der neukaledonischen Apocynacee *Melodinus scandens* FORST. [1] [2] und gehört zu einer neuen Klasse (Melochinoline [2]) von Chinolin-Alkaloiden. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, genauere strukturelle Informationen über diese Molekel zu gewinnen und damit auch die von BERNAUER *et al.* [2] vorgeschlagene Struktur sicherzustellen. Weiter sollte die absolute Konfiguration der Molekel festgelegt werden.

Von den hergestellten Meloscin-Derivaten konnten zwei, das Methobromid und das Methojodid, kristallin erhalten werden. Beide Derivate zeigen die weiter unten

<sup>1)</sup> Das Alkaloid wurde mir freundlicherweise von Prof. K. BERNAUER und Dr. E.K. WEISS zur Verfügung gestellt. Ich möchte diesen Herren bestens danken für wertvolle Hinweise und Diskussionen im Zusammenhang mit dieser Arbeit.